# BEITRÄGE ZUR KENNTNISS
DER
# PHARMAKOLOGISCHEN GRUPPE
DES
# MUSCARINS.

INAUGURALDISSERTATION

VORGELEGT

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

ZU STRASSBURG I. E.

VON

**SETH N. JORDAN**
AUS COLUMBUS, GEORGIA, U. S. A.

LEIPZIG,
DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.
1877.

39

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät zu Strassburg i. E.

Referent: Prof. Dr. Schmiedeberg.

Die Untersuchungen über die chemische Constitution des Muscarins haben ergeben, dass dieser so eigenthümlich auf den thierischen Organismus wirkende Körper eine sauerstoffhaltige Trimethylammoniumbase ist. — Ferner wurde bei Gelegenheit derselben Untersuchungen die Beobachtung gemacht [1]), dass auch sauerstofffreie Trimethylammoniumbasen und zwar das Amyltrimethylammoniumchlorid und Valeryltrimethylammoniumchlorid ähnliche Wirkungen wie das Muscarin, namentlich auf das Herz, ausüben.

Diese beiden Basen auf ihre Wirkungen einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, sowie andere Ammonium- namentlich Trimethylammoniumbasen in derselben Richtung zu prüfen, ist die Aufgabe, zu deren Lösung die nachfolgenden Mittheilungen einen Beitrag liefern sollen.

Es wurden ausser der genannten Valeryl- und Amylbase das synthetisch dargestellte Muscarin, ein Hexyltrimethylammoniumchlorid und das Teträthylammoniumjodid geprüft.

Das Valeryltrimethylammoniumchlorid und Amyltrimethylammoniumchlorid sollen der Kürze des Ausdrucks wegen eine willkürliche Wortbildung erhalten, das erstere V a l e a r i n, das letztere A m y l a r i n genannt werden.

In Bezug auf die Darstellung und die Eigenschaften der beiden Amylbasen muss auf die oben angeführte Arbeit verwiesen werden.

---

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VI. S. 101. 1876.

Beide wirken qualitativ ganz gleich, und nur in quantitativer Hinsicht besteht ein geringer Unterschied zu Gunsten der Valerylbase.

Zur Herstellung der Lösungen von bekanntem Gehalt dienten die über Schwefelsäure längere Zeit getrockneten Chloride. Das Hexylammoniumjodid war durch Einwirken von Hexyljodid auf Trimethylamin und Ueberführen des erhaltenen Jodids in das Chlorid erhalten. Das Teträthylammoniumjodid war käuflich bezogen worden.

### 1. Die Wirkung auf das Herz von Kaltblütern.

Von den genannten Basen kommen nur der Valeryl- und Amylbase eine Muscarinwirkung auf das **Froschherz** zu. Die Hexylbase und das Teträthylammoniumjodid verhalten sich in dieser Richtung völlig indifferent. Die Wirkung der beiden ersten stimmt mit der des Muscarins überein. Nach der Injection füllt sich in Folge der ergiebigen Diastole das Herz immer mehr, die Pulsationen werden immer weniger frequent, bis schliesslich der charakteristische diastolische Stillstand eintritt, welcher auf mechanische Reizung des Herzens durch einzelne vorübergehende Pulsationen unterbrochen und durch Atropin, Daturin und Hyoscyamin aufgehoben wird.

Es hat diese Wirkung der beiden Ammoniumbasen gegenüber der durch das Muscarin hervorgerufenen nichts Eigenthümliches und Besonderes.

Reizt man das periphere Ende des blossgelegten, durchschnittenen und durch Luft isolirten Vagus, so treten in den meisten Fällen, jedoch nicht in allen mehr oder weniger frequente Contractionen des stillstehenden Herzens ein, deren Zahl nach dem Aufhören der Reizung etwa 3 bis 10 beträgt. Ob diese Erscheinung auf Stromschlüsse zurückzuführen ist, habe ich nicht mit Sicherheit feststellen können.

Die kleinste Menge des Valearins, nach welcher ein vollkommener Stillstand eintritt, beträgt $^1/_{20}$ Mgrm. Die Stillstände sind aber nach solchen kleinen Mengen nur selten dauernd, sondern hören in der Regel nach kurzer Zeit auf. Es treten von Neuem wenig frequente Pulsationen ein, welche einen gleichsam diastolischen Charakter beibehalten. Nach Gaben bis $^1/_5$ Mgrm. erfolgt der Stillstand in der Regel erst nach $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde, ist aber, wenn nicht besondere Ereignisse stattfinden, ein dauernder.

Diese angeführten Mengenverhältnisse bilden die Regel, welche, wie das auch beim Muscarin der Fall, unter den verschiedensten Bedingungen mannigfache Ausnahmen erleiden. Zunächst kommt die Individualität des Frosches in Betracht. Es gibt, namentlich im Winter, Individuen, an welchen ein völliger Herzstillstand auch durch grosse Gaben nur äusserst schwer zu erzielen ist. Es

ist ja eine bekannte Thatsache, dass man zuweilen Frösche findet, an welchen durch Reizung des blossgelegten Vagus kaum eine Verlangsamung, geschweige denn ein vollständiger diastolischer Herzstillstand zu erzielen ist.

Alle Bedingungen ferner, welche eine Abschwächung der Herzthätigkeit zur Folge haben, bewirken eine Verminderung der Muscarinwirkung. An blutleeren Herzen kommt der Stillstand schwerer zu Stande als an blutreichen. Alle den Herzmuskel lähmenden Substanzen beeinflussen das Zustandekommen der Muscarinwirkung sehr merklich, indem der Herzstillstand überhaupt nicht mehr eintritt, was indess nur selten der Fall ist, oder zu seiner Hervorrufung viel grössere Gaben erforderlich sind.

In Bezug auch auf die antagonistische Wirkung des Atropins, gegenüber der Muscarinwirkung am Froschherzen, hatte man bisher die Vorstellung, dass nach der Application des Atropins das Muscarin überhaupt keinen Einfluss mehr auf das Herz ausübe. Dieser Satz erleidet jedoch eine Einschränkung, indem bei dieser antagonistischen Wirkung die Grösse der Gaben von grossem Einfluss ist. Wenn man einen Frosch durch subcutane Injectionen von $^1/_{100}$—1 Mgrm. Atropinsulphat vergiftet, so haben Gaben bis zu 1 Mgrm. Muscarin oder Valearin keinen nachweisbaren Einfluss auf das Herz, wie das für das Muscarin bereits bekannt ist. Nach Gaben von 2 Mgrm. ist die hemmende Wirkung oft deutlich erkennbar, obgleich immer nur leicht ausgebildet; 3—5 Mgrm. bringen das durch Atropin gelähmte Herz in der Regel in $^1/_2$ Stunde zum Stillstand. Es treten nach solchen Gaben häufig aber auch die Stillstände schon nach $^1/_4$ Stunde ein, während manchmal 10 Mgrm. gar keinen Einfluss haben.

Ich experimentirte an erwachsenen **Salamandern** (Salamandra maculata), sowie an ausgetragenen, aber nicht geborenen Larven derselben. Es bedarf einer unverhältnissmässig grossen Quantität des Valearins zum Zustandekommen des Herzstillstandes und derselbe ist immer nur von kurzer Dauer.

An **Fischen** habe ich nur Versuche mit dem Valearin angestellt.

Diejenigen Fischsorten, Aale und Karpfen, an welchen ich experimentirte, verhalten sich in Bezug auf die Wirkung dieses Giftes ganz wie der Frosch, nur ist die erforderliche Menge des Giftes natürlich grösser als bei Fröschen. 2 Mgrm. sind jedoch vollkommen genügend um einen dauernden Stillstand des Aalherzens hervorzurufen.

In einem Falle beobachtete ich gleichzeitig das Caudalherz des

Aales und sah nach einer Injection von 1 Mgrm. in die Schwanzgegend den gleichzeitigen Stillstand beider Herzen eintreten. —

Aehnliche Versuche habe ich an **Krebsen** angestellt aber jedesmal mit negativem Erfolg. Keine von meinen Basen scheint einen Einfluss auf das Krebsherz zu haben. Es ist wenigstens unmöglich einen solchen mit Sicherheit festzusetzen. Der Herzschlag wird nach Injectionen von einigen Mgrm. vorübergehend unregelmässig, häufig tritt eine Verlangsamung der Pulsationen, welche von kurzer Dauer ist, ein. Dasselbe Phänomen sah ich gleichfalls nach Aufträufeln von warmem und kaltem Wasser. Injectionen von Atropin haben keinen Einfluss auf die Pulsationen, auch wenn zuvor Injectionen von den Basen vorausgingen. Zum Beleg für das vorstehend Gesagte mögen nachstehende Versuche dienen.

### Valearin.

I. Rana esculenta. Vor der Injection Herzcontractionen 11 in 20 Sec.

| Min. | Sec. | |
|---|---|---|
| 11 | 44 | Injection von $1^{1}/_{2}$ Mgrm. Valearin. Pulse in 20 Sec. |
| 11 | $44^{1}/_{2}$ | 11—11—11. Systole verlängert. |
| 11 | $45^{1}/_{2}$ | 6— 6— 3. |
| 11 | 47 | 0— 0— 0. |
| 11 | 48 | Injection von $^{1}/_{10}$ Mgrm. Atropin. |
| 11 | 49 | 13—13—13. |

II. Rana temporaria. Vor der Injection Herzcontractionen 13—13—14 in 20 Sec.

| Min. | Sec. | |
|---|---|---|
| 6 | 58 | Injection von $^{4}/_{10}$ Mgrm. Valearin. |
| 6 | 59 | 17—14— 8. |
| 7 | 0 | 12—13—12. |
| 7 | 1 | 12—12—10. |
| 7 | 2 | Stillstand. |
| 7 | 8 | „ Injection $^{1}/_{100}$ Atropin. |
| 7 | 11 | Ventrikel führt 17 regelmässige Contractionen aus. Der Vorhof fängt erst 4 Minuten später an. |

III. Rana esculenta. Vagi durchschnitten. Pulse in 20 Sec. 12—13—12.

| | | |
|---|---|---|
| 11 | 51 | Injection von 1 Mgrm. Valearin. Pulse in 20 Secunden. |
| 11 | 52 | 6—6—6. |
| 11 | 55 | Stillstand. |
| 11 | 57 | Noch keine Reaction. |
| 12 | 5 | Auf mechanische Reizung contrahirt sich der Ventrikel mehrmals. |

12 8 Injection von Atropin.
12 10 7 in 1/4 Min.
Reizung beider Vagi hat keinen Einfluss.

IV. Rana esculenta. Herzcontractionen 20 in 20 Sec.

12 20 Injection von 6 Mgrm. Valearin in den Magen.
12 26 20—20—19.
12 28 18—18—18.
12 30 18—18—18.
12 37 17—18—17.
12 45 17—17—17.
12 47 Injection von 6 Mgrm. Valearin in den Magen.
12 49 13—16—16.
12 52 15—15—15.
Aufgegeben.

V. Rana esculenta. Herzcontractionen vor der Injection 13—13—13 in 20 Sec. Vagi präparirt.

5 45 Injection von 1/10 Mgrm. Valearin.
Pulse in 20 Sec.
5 46 13—12—13.
5 50 12—10—12.
5 55 8— 7— 8.
6 5 6— 6— 6.
6 15 Seit 8 Minuten völliger Stillstand des ganzen Herzens. Das Thier hat sich während dieser Zeit wiederholt bewegt, ist jedoch keine Pulsation erfolgt.
6 19 Nach elektr. Reizung des l. Vagus erfolgen 7 Contractionen.
6 25 6 Contractionen in 20 Sec.
6 26 Stillstand von 1 Minute Dauer.
6 29 Beide Vagi wurden bei 15 und 10 R.-A. gereizt. Einige Contractionen, dann wieder Stillstand.
6 32 Abermals gereizt, ohne Erfolg.
6 40 Stillstand seit 4 Minuten. Vagusreizung bleibt erfolglos.
Auf Reizung des Venensinus erfolgen 10 Contractionen, dann Stillstand.

VI. Rana esculenta.

5 10 Injection von 1/4 Mgrm. Valearin.
5 11 Stillstand.
5 12 „ , einige Tropfen Atropin werden aufs Herz geträufelt.
5 13 15 Contractionen in 20 Sec.
5 38 Injection von 3 Mgrm. Valearin.
5 45 15—14—15.
Unterbrochen bis 7 13.
7 13 Stillstand 10 Minuten. Einige Minuten später stellten sich 3 Contractionen in der Minute ein.
7 55 Injection von 1/10 Mgrm. Atropin.
7 59 14—14—14 in 20 Secunden.

VII. Rana esculenta. Vagi durchschnitten. Herzcontractionen 11 in $^1/_4$ Minute. Stillstand erfolgt bei 10 R.-A.

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 14 | Injection von $^1/_{50}$ Mgrm. Atropin. |
| 10 | 20 | Vagi geprüft, nicht mehr reizbar. |
| 10 | 21 | Injection von 5 Mgrm. Valearin. |
| 10 | 30 | 10 Contractionen in $^1/_4$ Minute. |
| 10 | 40 | 8—8—7. |
| 10 | 52 | 7—6—6. Herz prall gefüllt. |
| 10 | 59 | Stillstand $1^1/_2$ Minute. |
| 11 | 4 | 6 Contractionen in 1 Min. |
| 11 | 6 | 3 „ „ 1 „ |
| 11 | 10 | 3 „ „ 1 „ |
| 11 | 20 | 3 „ „ 1 „ Pulsationen kaum sichtbar. |

VIII. Rana esculenta. Vor der Injection Herzcontractionen 11 in $^1/_4$ Minute.

| | | |
|---|---|---|
| 10 | 57 | Injection von 1 Mgrm. Atropin am linken und $2^1/_2$ Valearin rechten oberen Schenkel. |
| | | Herzcontract. in $^1/_4$ Min. |
| 10 | 58 | 13—13—13. |
| 10 | 59 | 13—13—12. |
| 11 | 0 | 13—12—12. |
| 11 | 3 | 13. Systole verlängert. |
| 11 | 20 | 13, sehr oberflächlich. |
| 11 | 35 | 11—11—11. |
| 11 | 37 | 8— 8— 9. |
| 11 | 40 | 8— 8— 8. |
| 12 | 5 | 6— 6— 6. |
| 12 | 21 | 4— 1— 4. |
| 12 | 25 | Stillstand der Vorhöfe. |
| 12 | 32 | Stillstand des ganzen Herzens. |
| 12 | 48 | Es ist noch keine Contraction erfolgt. |
| 1 | 2 | Stillstand, unterbrochen bis |
| 2 | 15 | Stillstand. |
| 2 | 25 | Derselbe Zustand. |
| 2 | 26 | Injection von $^1/_{10}$ Mgrm. Atropin. |
| 2 | 27 | 6 Herzcontractionen in $^1/_4$ Minute. |
| 2 | 33 | 7 „ „ „ „ Herz blass und klein. |

IX. Rana esculenta. Vagi durchschnitten. Reizbarkeit geprüft. Nach Injection von $^1/_{19}$ Mgrm. Atropin wurden beide Vagi bei 10 R.-A. geprüft und nicht mehr reizbar gefunden.

| | | |
|---|---|---|
| | | Herzcontr. 12 in $^1/_4$ Min. |
| 11 | 45 | Injection von 5 Mgrm. Valearin. |
| 11 | 46 | 12—12—12. |
| 11 | 50 | 10—10—10. |
| 12 | 5 | 9—10— 9. |
| 12 | 15 | 10— 9— 9. |
| 12 | 20 | 8— 7— 8. |

| | | |
|---|---|---|
| 12 | 30 | 3— 4— 3. |
| 12 | 40 | 7 Ventrikelcontractionen in 1 Minute. |
| 1 | 20 | 3 „ „ 1 „ |
| 2 | 0 | 1—2 schwache Contractionen in der Minute. |
| 2 | 15 | Injection von $^1/_{50}$ Mgrm. Atropin. |
| 2 | 30 | 6 in $^1/_4$ Minute. |

### 2. Die curareartigen Wirkungen auf Kaltblüter.

Es ist bereits in der Abhandlung von Schmiedeberg und Harnack erwähnt, dass die Valeryl- und Amylbase curareartige Wirkung am Frosch hervorbringen. Das hat nichts Auffallendes, da wir wissen, dass sehr viele Ammoniumbasen nach Art des Curare die Endigungen der motorischen Nerven lähmen. Diese von Schroff für das Methylstrychninammonium entdeckte Wirkung ist später von Crom Brown, Fraser, Buchheim und Loos für zahlreiche andere Methyl- und Aethylsubstitutionsprodukte der natürlichen Alkaloide sowie für künstlich dargestellte Ammoniumbasen und zwar für das Tetramethyl und Tetraamylammonium, von Vulpian für das Phosphoräthylenjodid festgestellt worden. Das Teträthylammoniumjodid, das Valearin- und Amylarinchlorid sowie das Hexylammoniumchlorid reihen sich in Bezug auf diese Wirkung jenen an. —

Insbesondere das Valearin übt bereits in äusserst kleinen Mengen diese Wirkung aus. Gaben von $^1/_{100}$ — $^1/_{50}$ Mgrm., welche das Herz meist gar nicht beeinflussen oder höchstens nach längerer Zeit eine geringe Abnahme der Pulsfrequenz bewirken, rufen in $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vollständige Lähmung der motorischen Nerven hervor.

Uebersteigt die Menge des Valearins nicht 1 Mgrm., so tritt in 12—24 Stunden sicher vollständige Erholung nach Anwendung von Atropin wieder ein. Auch ohne Anwendung von Atropin sah ich in einzelnen Fällen nach jenen Gaben Erholung eintreten.

Die ochsenfroschartigen 140—150 Grm. schweren Exemplare der Rana esculenta aus Ungarn, welche das pharmakologische Institut der freundlichen Vermittelung des Herrn Prof. Thannhöfer in Buda-Pesth verdankt, verhalten sich wie die gewöhnlichen Frösche, bedürfen aber grösserer Quantitäten des Giftes. Sie überstehen Gaben von 5, ja sogar 10 Mgrm. Valearin, obgleich die Lähmung 1—2 Tage lang anzuhalten pflegte.

Auch nach der Injection von synthetisch dargestelltem Muscarin habe ich an Fröschen Curare-Wirkungen beobachtet. Da ich aber nicht mit ganz frisch bereiteten Lösungen arbeitete, so vermag ich vorläufig nicht zu entscheiden, ob diese Wirkungen dem Muscarin

selbst zukommen oder Zersetzungsprodukten desselben, die beim Stehen der Lösungen entstanden sein könnten. Das Betain und Cholin sind auch in dieser Beziehung unwirksam.

Folgende Versuche werden das Gesagte illustriren:

X. Rana esculenta.

2 29 Injection von $^1/_2$ Mgrm. Valearin am Rücken.
2 30 Lebhafte Sprünge auf mechanische Reizung.
2 32 Auf Kneipen erwacht das Thier träge, schleppende Bewegungen.
2 34 Das Thier vermag nur noch die Hinterextremitäten zu strecken.
2 35 Völlige Lähmung.

Ein kleines Fenster wird in der Brustwand gemacht und das Herz stillstehend gefunden. Die Muskeln reagiren prompt auf elektrische Reizung.

XI. Rana esculenta.

11 38 Injection von 5 Mgrm. Valearin.
11 39 Der Körper liegt auf dem Boden, Augen zu.
11 40 Vollständige Lähmung aller Theile.
11 45 Der linke Ischiadicus wird präparirt und gereizt, anfangs erfolgen einige Zuckungen.
11 50 Reizbarkeit erloschen.

XII. Rana esculenta.

7 4 Injection von $2^1/_2$ Valearin, nachdem alle Gefässe am linken Beine unterbunden oder torquirt worden.
7 8 Der Frosch reagirt noch auf mechanische Reizung.
7 10 Lähmung des ganzen Körpers mit Ausnahme des linken Beines. Auf elektrische Reizung des Körpers wird allein das linke Bein bewegt.
7 17 Zustand unverändert.
7 26 Reizung ruft nur Reaction im linken Bein hervor.

Aufgegeben.

XIII. Rana temporaria.

6 34 Injection von 1 Mgrm. Valearin, 7 Min. vorher wurde 1 Mgrm. Hyoscyamin injicirt.
6 36 26 Herzcontractionen in 20 Sec. wurden durch die Brustwand gezählt.
6 38 Lähmung.
6 50 Das Thier liegt regungslos da. Herzcontract. 20 in 20 Sec.

Der Frosch erholte sich im Laufe von 24 Stunden.

XIV. Rana esculenta.

11 25 Injection von $^1/_{10}$ Mgrm. Atropin.
11 38 Injection von 1 Mgrm. Valearin am rechten Oberschenkel.
11 39 Der Frosch führt lebhafte Bewegungen aus.
11 40 Wenn nicht gereizt bleibt das Thier ruhig: Sprünge unbeholfen.

11 44 Vollständige Lähmung.
11 50 Reizung des linken Ischiadicus ruft leichte Zuckungen hervor, während Reizung des rechten ohne Einfluss ist.
11 55 Herzcontractionen 54 in 1 Minute.

XV. Rana temporaria.
5 53 Injection von $^1/_2$ Mgrm. Valearin.
5 54 Sprünge fortwährend.
5 55 Wenn das Thier gekniffen wird, kauert es sich zusammen.
5 56 Die ausgestreckten Beine werden nicht mehr angezogen.
5 59 Auf Kneipen treten leichte Zuckungen in den Hinterextremitäten auf.
Muskelerregbarkeit gut erhalten. Reizung des frei präparirten Ischiadicus hat keinen Einfluss. Herzcontr. 18 in 20 Sec.

### 3. Vergiftungserscheinungen an Säugethieren.

Die allgemeinen Vergiftungserscheinungen an Säugethieren durch das Valearin und Amylarin entsprechen im Allgemeinen denen des Muscarins. Es sind Speichelfluss, zuweilen Erbrechen, Defäcationen und Harnentleerungen, Veränderungen der Pulsfrequenz und insbesondere der Respiration und schliesslich in den höchsten Graden der Wirkung Tod unter Convulsionen und darauf folgenden allgemeinen Lähmungserscheinungen, welche letztere zum Theil von der curareartigen Wirkung auf die motorischen Nerven abhängig sind. Die tödtliche Gabe des Valearins beträgt für Kaninchen etwa 10—12 Mgrm. Katzen erholen sich in der Regel nach 8—10 Mgrm. Grössere Gaben habe ich bei diesen Thieren nicht angewendet. An Hunden rufen Gaben bis zu 15 Mgrm. nur ausserordentlich heftige Symptome hervor, ohne das Leben zu gefährden. Das Atropin bringt nach kleineren Gaben raschere Erholung zu Wege, so lange es sich nur um die inneren Muscarinwirkungen handelt. Tritt zu diesen die Curare-Wirkung hinzu, so ist erklärlicher Weise das Atropin nicht mehr im Stande die Lähmung zu beseitigen und den letalen Ausgang abzuwenden.

In diesen Fällen würde aber wahrscheinlich eine Combination der Atropinwirkung mit der künstlichen Respiration zum Ziele führen. Ob an atropinisirten Thieren durch diese Basen die reine Curarewirkung hervorgerufen werden könne, habe ich nicht untersucht.

Die nachfolgend mitgetheilten Versuche geben über die Einzelheiten dieser Verhältnisse Aufschlüsse.

XVI. Mittelgrosse Katze.
11 5 Injection von $4^1/_2$ Valearin am Rücken.
11 $5^1/_2$ Herzbewegungen.

| | | |
|---|---|---|
| 11 | 6 | Speichel fliesst tropfenweise ab. |
| 11 | 8 | Grosse Unruhe. |
| 11 | 10 | Pupillen verengert, starker Speichelfluss. |
| 11 | 12 | Dyspnoe. |
| 11 | 14 | Macht den Versuch zu gehen. Gang unsicher. |
| 11 | 17 | Respiration stark angestrengt. |
| 11 | 18 | Defäcation. |
| 11 | 20 | Das Thier vermag sich nicht mehr aufrecht zu erhalten. |
| 11 | 22 | Respiration stossweise. |
| 11 | 25 | Das Thier liegt bewegungslos da. Herzschläge 20 in 20 Sec. |
| 11 | 30 | Aeusserst starke Dyspnoe. |
| 11 | 36 | Das Thier erhebt sich, vermag aber nicht zu gehen. |
| 11 | 38 | Defäcation. |
| 11 | 50 | Herzcontractionen 49 in 20 Sec. |
| 12 | 20 | Das Thier zeigt ein normales Aussehen. |

XVII. Kleiner Hund. Herzcontractionen 25 in 10 Sec.

| | | |
|---|---|---|
| 11 | 16 | Injection von 10 Mgrm. Valearin. |
| 11 | 17 | Herzbewegungen. |
| 11 | 19 | Erbrechen. Herzcontractionen 33 in 10 Sec. |
| 11 | 20 | Defäcation. Erbrechen. |
| 11 | 21 | „ „ |
| 11 | 22 | Continuirliches Erbrechen mit grossen Anstrengungen verbunden. Wenig entleert. |
| 11 | 24 | Herzcontractionen 13 in 20 Sec. Abermaliges Erbrechen. |
| 11 | 27 | Gang schwankend. |
| 11 | 28 | Herzcontractionen 15 in 10 Sec. |
| 11 | 32 | Das Thier sehr matt, sonst keine Vergiftungserscheinungen. Herzcontractionen 18 in 20 Sec. |

XVIII. Grosses Kaninchen. Herzcontractionen 32 in 10 Sec. Respiration 18 in 20 Sec.

| | | |
|---|---|---|
| 11 | 14 | Injection von 15 Mgrm. Valearin. |
| 11 | 16 | Kollern im Leibe. Zittern. |
| 11 | 17 | Herzcontractionen 35 in 10 Sec. |
| 11 | 18 | Unruhe. Herzcontractionen voller, 32 in 10 Sec. |
| 11 | 20 | Herzcontractionen 27 in 10 Sec. Starker Speichelfluss. |
| 11 | 27 | Respiration 24 in 20 Sec. |
| 11 | 29 | Herzcontractionen 18 in 10 Sec. |
| 11 | 30 | Respiration 35 in 20 Sec. |
| 11 | 32 | Dyspnoe. |
| 11 | 35 | Krämpfe. Respiration 3 in 10 Sec. |

Das Thier springt in die Höhe und fällt auf die Seite. Herzcontractionen 12 in Sec.

Die Krämpfe wiederholten sich mehrmals, bis das Thier regungslos auf die Seite fiel. 1 Mgrm. Atropin wurde während der Convulsionen injicirt, blieb aber ohne Erfolg.

**4. Die Wirkung des Valearins und Amylarins auf das Herz der Säugethiere.**

Die Wirkung des Valearins und Amylarins auf das Säugethierherz stimmt im Wesentlichen mit der entsprechenden Muscarinwirkung überein. Abnahme der Pulsfrequenz und Sinken des Blutdrucks sind auch hier die Haupterscheinungen, welche unmittelbar nach der Injection des Giftes in das Blut sich einstellen. Indess konnte ich niemals direct einen Herzstillstand hervorrufen, selbst nach Gaben von 20—30 Mgrm. an Katzen und in einem Falle von 50 Mgrm. am Hunde trat bei künstlicher Respiration nur eine äusserst starke Verlangsamung des Herzschlages und ein sehr stilles und tiefes Absinken des Blutdrucks ein, so dass zuweilen nur einzelne Schläge in der Minute erfolgten und der Blutdruck 20 Mm. Hg kaum mehr überstieg.

Aber auch diese hochgradige Verlangsamung war nur von kurzer Dauer; entsprechend der allmählichen Verbreitung des Giftes im Organismus steigt der Druck mehr oder weniger rasch wieder an, ohne indess jemals den früheren Werth zu erreichen. Injectionen von Atropin bringen eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Steigerung des Blutdrucks bis über die Norm hervor. Nur in einzelnen Fällen sank neben dem Anwachsen der Pulszahlen der Druck nach der Einspritzung des Atropins noch tiefer, eine Erscheinung, die ich nicht zu erklären vermag, da es sich dabei keineswegs um zu grosse Gaben gehandelt hat. —

Ein Unterschied in der Wirkung des Valearins und Amylarins liess sich auch in quantitativer Hinsicht nicht wahrnehmen.

XIX. Kaninchen. Tracheotomirt, keine künstliche Respiration, Vagi erhalten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 86 | 38 |
| | | Injection von 2 Mgrm. Valearin in die Vena jugularis. | |
| 0 | 15 | 42 | 15 |
| 0 | 35 | 60 | 16 |
| 0 | 55 | 40 | 11 |
| 1 | 0 | 40 | — |
| 1 | 15 | 26 | 15 |
| 1 | 25 | Tod. | |

XX. Kaninchen. Tracheotomirt, Vagi erhalten, keine künstliche Respiration.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 152 | 45 |
| 0 | 0 | Injection von 3 Mgrm. Valearin. | |
| 0 | 10 | 60 | 4 |
| 0 | 20 | 44 | 4 |
| 0 | 30 | 24 | 8 |
| 0 | 40 | Tod. | |

XXI. Kaninchen. Vagi durchschnitten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 110 | 35 |
| 0 | 0 | Injection von $^3/_5$ Mgrm. Amylarin. | |
| 0 | 10 | 80 | 15 |
| 0 | 20 | 88 | 19 |
| | | Injection von $^1/_5$ Mgrm. Atropin. | |
| 0 | 40 | 112 | 40 |
| 0 | 60 | 107 | 37 |
| 2 | 15 | 108 | 39 |

XXII. Hund. Vagi erhalten, curarisirt, künstliche Respiration.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 172 | 14 |
| 0 | 0 | Injection von 6 Mgrm. Valearin. | |
| 0 | 5 | 5 | — |
| 0 | 10 | 80 | 5 |
| 0 | 20 | 116 | 7 |
| 1 | 0 | 110 | 8 |
| | | Injection von 6 Mgrm. Valearin. | |
| 2 | 0 | 70 | 7 |
| 7 | 0 | 94 | 7 |
| 11 | 0 | 92 | 7 |
| 12 | 0 | 90 | 5 |
| 15 | 0 | 86 | 6 |
| 16 | 0 | 84 | 6 |
| | | Injection von 1 Mgrm. Atropin. | |
| 17 | 0 | 100 | 24 |
| 18 | 0 | 184 | 23 |

XXIII. Hund. Curarisirt, Vagi erhalten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 90 | 21 |
| 0 | 0 | Injection von 2 Mgrm. Valearin. | |
| 0 | 5 | 60 | — |
| 0 | 10 | 30 | 2 |
| 0 | 30 | 62 | 5 |
| 2 | 0 | 180 | 12 |
| 3 | 0 | 120 | 14 |
| 3 | 10 | 95 | 8 |
| | | Unterbrechung. | |
| 25 | 0 | 72 | — |
| 26 | 0 | 74 | 8 |
| | | Injection von 1,8 Mgrm. Atropin. | |
| 27 | 0 | 54 | 20 |
| 35 | 0 | 56 | 21 |

XXIV. Hund. Vagi durchschnitten, tracheotomirt.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 184 | 34 |
| 0 | 0 | Injection von $^1/_4$ Mgrm. Valearin. | |

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| 0 | 5 | 120 | — |
| 0 | 10 | 125 | 35 |
| 0 | 20 | 130 | 29 |
| 0 | 50 | 140 | 26 |
| | | Injection von $1/2$ Mgrm. Valearin. | |
| 1 | 5 | 120 | 30 |
| 1 | 30 | 138 | 29 |
| 1 | 50 | 140 | 25 |
| | | Injection von $1/2$ Mgrm. Valearin. | |
| 2 | 5 | 116 | — |
| 2 | 10 | 132 | 27 |
| 2 | 15 | 200 | — |
| | | Künstliche Respiration. | |
| 2 | 25 | 120 | 28 |
| | | Injection von 5 Mgrm. Valearin. | |
| 2 | 45 | 94 | 24 |
| | | Injection von 1 Mgrm. Atropin. | |
| 30 | — | 144 | 34 |

XXV. Hund. Tracheotomirt, Vagi erhalten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. |
|---|---|---|---|
| | | 170 | 13 |
| 0 | 0 | Injection von 2 Mgrm. Valearin. | |
| 0 | 5 | 32 | 0 |
| 0 | 10 | 20 | 7 |
| 0 | 30 | 30 | 2 |
| 0 | 40 | 35 | 7 |
| 0 | 50 | 75 | 5 |
| 1 | 40 | 93 | 7 |
| 2 | 0 | 70 | 7 |
| 3 | 0 | 94 | 7 |
| | | Feder gereinigt. | |
| 7 | 0 | 92 | 16 |
| 25 | 0 | Injection 2 Mgrm. Valearin. | |
| 26 | 0 | 46 | 14 |
| 27 | 0 | 70 | 8 |
| | | Künstliche Respiration. | |
| 28 | 0 | 104 | 10 |
| | | Injection von 2 Mgrm. Valearin. | |
| 28 | 30 | 100 | 6 |
| | | Injection von 4 Mgrm. Valearin. | |
| 29 | 20 | 90 | 6 |
| 29 | 40 | 90 | 6 |
| 30 | 20 | 70 | 6 |
| | | Injection von 1 Mgrm. Atropin. | |
| 30 | 40 | 90 | 33 |
| 40 | 20 | 91 | 34 |
| 41 | 0 | 92 | 33 |

### 5. Wirkung auf die Respiration.

Die Respiration, welche mittelst des Marey'schen Cardiographen in der bekannten Weise an Kaninchen untersucht wurde, wird nach grossen Gaben anfangs frequenter und nimmt später den Charakter der äussersten Dyspnoe an, bis schliesslich der Tod erfolgt. Kleinste Mengen $^1/_5$—$^1/_4$ Mgrm. lassen die Respiration unverändert, obschon der Blutdruck jedesmal eine Herabsetzung erfährt, welche jedoch immer nur von kurzer Dauer ist. Nach Gaben von $^1/_2$ Mgrm. gehen die Veränderungen der Respiration und des Herzens Hand in Hand, d. h. es tritt zu gleicher Zeit mit der Herabsetzung des Blutdrucks eine Verminderung in der Tiefe der Respirationsbewegungen ein, während deren Frequenz unverändert bleibt. Die Respiration kann für eine kurze Periode ganz aufhören und gerade in diesen Fällen ist die Wirkung auf die Circulation eine ungewöhnlich starke.

Injectionen über 1 Mgrm. in das Blut führen sofort Convulsionen herbei, so dass Aufzeichnungen vermittelst einer Feder unmöglich sind.

XXVI. Kaninchen. Vagi durchschnitten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Respirationsfrequ. in 10 Sec. |
|---|---|---|---|---|
| | | 101 | 34 | 5 |
| 0 | 0 | Injection von $^1/_5$ Mgrm. Valearin | | |
| 0 | 10 | 95 | 32 | 4 |
| 0 | 30 | 97 | 35 | 5 |

XXVII. Kaninchen. Vagi erhalten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Resp.-Frequ. in 10 Sec. | Resp.-Höhe. |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 80 | 36 | 4 | 10 |
| 0 | 0 | Injection von $^1/_5$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 0 | 15 | 73 | 18 | 4 | 8 |
| 0 | 30 | 78 | 23 | 4 | 8 |
| 0 | 50 | 79 | 35 | 4 | 8 |

XXVIII. Kaninchen. Vagi durchschnitten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Resp.-Frequ. in 10 Sec. | Resp.-Höhe. |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 92 | 33 | 4 | 9 |
| 0 | 0 | Injection von $^4/_{10}$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 0 | 5 | 70 | 20 | 4 | 5 |
| 1 | 0 | 80 | 23 | 5 | 7 |
| | | Unterbrechung. 10 Min. 0 Sec. später: | | | |
| | | 85 | 30 | 4 | 5 |
| | | Injection von $^4/_{10}$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 0 | 10 | 73 | 18 | 4 | 3 |
| 1 | 0 | 75 | 27 | 4 | 8 |

XXIX. Kaninchen. Vagi durchschnitten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Resp.-Frequ. in 10 Sec. | Resp.-Höhe. |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 90 | 43 | 7 | 5 |
| 0 | 0 | Injection von $^1/_2$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 0 | 5 | 65 | 21 | Aufgehört. | |

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Resp.-Frequ. in 10 Sec. | Resp.-Höhe. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 85 | 37 | 4 | 5 |
| 2 | 0 | 82 | 35 | 6 | 3 |
| | | Injection von $^1/_2$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 2 | 20 | 70 | 22 | Aufgehört. | |
| 2 | 30 | 90 | 20 | " | |
| 2 | 40 | 90 | 24 | " | |
| 3 | 10 | 75 | 30 | — | 5 |

XXX. Kaninchen. Vagi durchschnitten.

| Min. | Sec. | Blutdruck. | Pulse in 10 Sec. | Resp.-Frequ. in 10 Sec. | Resp.-Höhe. |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 119 | 37 | 5 | 10 |
| 0 | 0 | Injection von 1 Mgrm. Valearin. | | | |
| 0 | 10 | 69 | 7 | Convulsionen. | |
| 0 | 20 | 115 | 16 | " | |
| 1 | 0 | 90 | 34 | 5 | 15 |
| | | Injection von $^1/_2$ Mgrm. Valearin. | | | |
| 1 | 20 | 62 | 19 | Convulsionen. | |
| 1 | 30 | 65 | 18 | " | |
| 2 | 50 | 75 | 18 | 6 | 2 |
| 3 | 30 | 85 | 20 | 6 | 10 |

### 6. Wirkung auf die Speicheldrüsen und den Darmkanal.

Wie bei der Muscarin- ist auch bei der Valearin- und Amylarinvergiftung der Speichelfluss bei allen drei genannten Thierarten ein nie ausbleibendes Symptom, welches unter allen zuerst auftritt, aber verhältnissmässig bald wieder verschwindet. Der Speichelfluss dauert aber immer nur einige Minuten, wenn die Gabe 1 Mgrm. nicht übersteigt. Bei Gaben über 4 Mgrm. kann die Salivation eine sehr bedeutende Höhe erreichen und mehr als eine halbe Stunde andauern. In den meisten Fällen ist auch eine Hypersecretion der Thränendrüsen vorhanden.

Am Salamander wird auch 1—2 Mgrm. des Valearins eine starke Absonderung der Hautdrüsen, welche bekanntlich ein giftiges Sekret liefern, hervorgerufen. Es ist diese Erscheinung das erste Beispiel einer Muscarinwirkung auf drüsige Organe eines Kaltblüters. In Analogie mit den entsprechenden Wirkungen auf die Speichel-, Thränen- und Schleimdrüsen an Säugethieren ist vielleicht der Schluss gerechtfertigt, dass auch am Salamander jene Drüsen unter dem Einfluss des Nervensystems stehen. Die Haut des Rückens bedeckt sich in den meisten Fällen mit einer dicken Schicht milchweissen, klebigen Sekrets, zuweilen spritzt dieselbe als feiner Strahl aus den Drüsenöffnungen heraus. —

Die Wirkung der beiden Basen auf den Magen und Darmkanal stimmt ebenfalls mit der des Muscarins überein. Es treten ganz constant Durchfälle und daneben Harnentleerungen ein.

Während 1—2 Mgrm. eine ausgesprochene Salivation hervorzurufen im Stande sind, treten Koth- und daneben Harnentleerungen erst nach Gaben von wenigstens 4 Mgrm. auf.

Erbrechen und Brechneigung wurde in 30 Versuchen an Hunden nur zweimal beobachtet, und zwar bei ein und demselben Hunde. In 12 Versuchen an Katzen trat kein Mal Erbrechen oder auch nur das geringste Anzeichen von Brechneigung ein. Anfangs sind die entleerten Fäcalmassen consistent, nach grossen Dosen, 8—15 Mgrm., werden sie dünnflüssig, die Entleerungen sehr häufig, bis ein fortwährendes Drängen eintritt. Blutige Stühle habe ich in keinem Falle beobachtet. Meistens hören die Durchfälle nach kurzer Zeit auf, jedoch dauerten sie in einigen Fällen bei Katzen nach Gaben von 6—7 Mgrm. länger als 24 Stunden. Die vermehrte krampfartige Peristaltik kann man leicht durch die Bauchdecken durchfühlen und häufig die Bewegungen des Darms mit dem Auge beobachten.

Das Hexyltrimethylammoniumchlorür bringt auch auf den Darmkanal keine Wirkungen hervor.

### 7. Wirkung auf die Pupille.

Was die Wirkung des Valearins und Amylarins auf die Pupille betrifft, so fehlt diese dem Muscarin zukommende Myosis an Hunden und Katzen fast gänzlich. Nur in einem Falle habe ich an einer Katze nach subcutaner Application des Valearins eine mässige Verengerung der Pupille beobachtet. Sonst blieb jede Veränderung der letzteren sowohl bei subcutaner wie bei directer Application ins Auge vollkommen aus. Dagegen ist die Pupillenverengerung ganz constant bei Kaninchen, und zwar bei jeder Art von Application. Die Wirkung ist namentlich beim Einträufeln ins Auge eine sehr starke, indem die Pupille spaltförmig wird. Ob diese Basen einen Einfluss auf die Accommodation ausüben, habe ich nicht untersucht.

---

Die im Vorliegenden mitgetheilten Untersuchungen bestätigen zunächst die den sauerstofffreien Ammoniumbasen eigenthümliche Curarewirkung.

Die geschilderten Muscarinwirkungen des Valeryl- und Amyltrimethylammoniumchlorids und die negativen Resultate mit anderen Basen gaben nicht den gehofften Aufschluss über die Abhängigkeit jener Wirkung von der Constitution der betreffenden Basen, da das homologe Hexyltrimethylammoniumchlorid in dieser Beziehung unwirksam ist.

Weitere Untersuchungen mit künstlichen Basen müssen über diese wichtige Frage Aufschluss bringen.